

**UREASE INHIBITOR**

**Patent number:** JP7025767  
**Publication date:** 1995-01-27  
**Inventor:** OSADA KUMIKO; TAMURA TOSHIHIDE; SHIMOYAMA TAKASHI; SATO HIROSHI  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
- international: **A61K31/44; A61K31/54; C07D401/12; C07D513/14; C12N9/99; A61K31/44; A61K31/54; C07D401/00; C07D513/00; C12N9/99; (IPC1-7): C07D401/12; A61K31/44; A61K31/44; A61K31/54; C07D513/14; C12N9/99**  
- european:  
**Application number:** JP19930114844 19930517  
**Priority number(s):** JP19930114844 19930517; JP19930113429 19930514

**Report a data error here**

**Abstract of JP7025767**

**PURPOSE:**To obtain an urease inhibitor derived from bacteria of the genus *Helicobacter* or *Ureaplasma*. **CONSTITUTION:**The urease inhibitor contains a 2-[(2-pyridyl) methylsulfinyl] benzimidazole based compound or its salt having activities against ulcers and is derived from bacteria of the genus *Helicobacter* or *Ureaplasma*. The urease inhibitor suppresses ammonia production by bacteria of the genus *Helicobacter* and growth of bacteria of the genus *Ureaplasma* and is able to be used for preventing and treating diseases caused by those bacteria.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USP 100)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-25767

(43) 公開日 平成7年(1995)1月27日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A E D	9454-4C		
	A C L	9454-4C		
	A C V			
31/54	A C W	9454-4C		
C 0 7 D 513/14				

審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-114844	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成5年(1993)5月17日	(72) 発明者	長田 久美子 兵庫県芦屋市若葉町2番1-2432号
(31) 優先権主張番号	特願平5-113429	(72) 発明者	田村 俊秀 大阪府吹田市青山台2丁目8番5号
(32) 優先日	平5(1993)5月14日	(72) 発明者	下山 孝 兵庫県神戸市東灘区岡本6丁目12番34の301号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	佐藤 宏 大阪府吹田市五月が丘南6番1-616号
特許法第30条第1項適用申請有り 平成5年1月25日、 社団法人日本細菌学会発行の「日本細菌学雑誌第48巻第 1号」に発表		(74) 代理人	弁理士 岩田 弘 (外5名)

(54) 【発明の名称】 ウレアーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【目的】 ヘリコバクター属菌またはウレアプラズマ属菌由来のウレアーゼ阻害剤を提供する。

【構成】 抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール系化合物またはその塩を含有してなるヘリコバクター属菌またはウレアプラズマ属菌由来のウレアーゼ阻害剤。

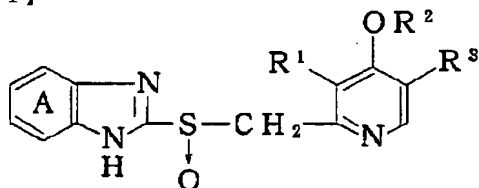
【効果】 本発明のウレアーゼ阻害剤は、ヘリコバクター属菌によるアンモニアの産生を抑え、さらにウレアプラズマ属菌の生育を抑え該菌に起因する疾病の予防や治療に用いることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】抗潰瘍作用を有する 2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール系化合物またはその塩を含有してなるヘリコバクター属菌またはウレアプラズマ属菌由来のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 2】抗潰瘍作用を有する 2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール系化合物が一般式

## 【化 1】



【式中、A環は置換されていてもよく、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって水素、アルキル基またはアルコキシ基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素残基をそれぞれ示す】で表される化合物である請求項 1 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 3】A環が無置換である請求項 2 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 4】R<sup>1</sup>がアルキル基である請求項 2 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 5】R<sup>1</sup>がメチル基である請求項 2 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 6】R<sup>3</sup>が水素である請求項 2 記載のウレアーゼ阻害剤。

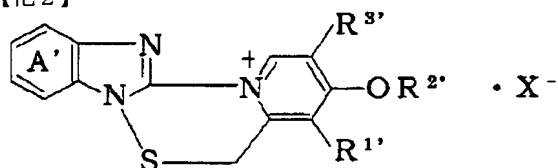
【請求項 7】R<sup>3</sup>がアルキル基である請求項 2 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 8】R<sup>3</sup>がメチル基である請求項 2 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 9】R<sup>2</sup>がフッ素化されていてもよいアルキル基である請求項 2 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 10】抗潰瘍作用を有する 2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール系化合物が一般式

## 【化 2】



【式中、A'環は置換されていてもよく、R<sup>1</sup>'およびR<sup>3</sup>'は同一または異なって水素、アルキル基またはアルコキシ基を、R<sup>2</sup>'は置換基を有していてもよい炭化水素残基を、X<sup>-</sup>はアニオンをそれぞれ示す】で表される化合物である請求項 1 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 11】A'環が無置換である請求項 10 記載の

ウレアーゼ阻害剤。

【請求項 12】R<sup>1</sup>'がアルキル基である請求項 10 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 13】R<sup>1</sup>'がメチル基である請求項 10 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 14】R<sup>3</sup>'が水素である請求項 10 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 15】R<sup>3</sup>'がアルキル基である請求項 10 記載のウレアーゼ阻害剤。

10 【請求項 16】R<sup>3</sup>'がメチル基である請求項 10 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 17】R<sup>2</sup>'がフッ素化されていてもよいアルキル基である請求項 10 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 18】ヘリコバクター属菌がヘリコバクター・ピロリである請求項 1 記載のウレアーゼ阻害剤。

【請求項 19】ウレアプラズマ属菌がウレアプラズマ・ウレアリティウムである請求項 1 記載のウレアーゼ阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 20 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ウレアーゼ阻害剤に関する。本発明のウレアーゼ阻害剤は、ヘリコバクター属菌によるアンモニアの産生を抑制し、またウレアプラズマ属菌の生育を阻害し、胃炎、胃潰瘍、非淋菌性尿道炎、慢性前立腺炎等の治療や予防に用いられる。

## 【0002】

30 【従来の技術】ヘリコバクター (*Helicobacter*) 属菌の一種である、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) は、胃粘膜などに定着し発育する。該菌の有するウレアーゼは、体液中の尿素を加水分解し、アンモニアを生産する。このアンモニアは胃粘膜に作用し、胃炎や胃潰瘍の増悪因子として作用している。〔ガストロエントロロジー (Gastroenterology), 96 巻 [サプリメント (Supplement)], A252 (1989 年) 及びインフェクション・アンド・イムニティ (Infection and Immunity), 58 巻, 1992~1994 頁 (1990 年) 参照]

40 ウレアプラズマ (*Ureaplasma*) 属菌の一種である、ウレアプラズマ・ウレアリティウム (*Ureaplasma urealyticum*) は、非淋菌性尿道炎、慢性前立腺炎等の原因菌と推定されている。ウレアプラズマ・ウレアリティウム (*Ureaplasma urealyticum*) は、その発育に尿素を必要とする。この菌はウレアーゼを有し、尿素を加水分解することにより発育のためのエネルギーを得ている。〔ジャーナル・オブ・バクテリオロジー (Journal of Bacteriology), 144 巻, 830~832 頁 (1980 年) 参照]

## 【0003】

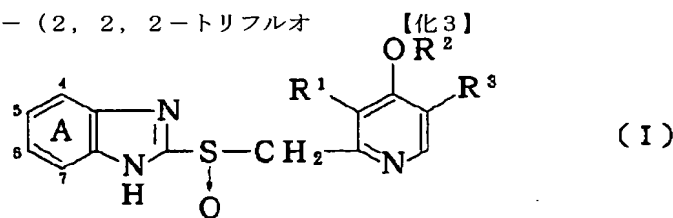
50 【発明が解決しようとする課題】ヘリコバクター (*Helicobacter*) 属菌の産生するウレアーゼを有効に阻害す

ば、胃炎や胃潰瘍の増悪因子として作用しているアンモニアの生成を抑えることができる。また、ウレアプラズマ (*Ureaplasma*) 属菌のウレアーゼを有効に阻害すれば、例えば非淋菌性尿道炎、慢性前立腺炎等の原因菌と推定されているウレアプラズマ・ウレアリチウム (*Ureaplasma urealyticum*) を除去し、これらの疾病の治療に用いることができる。しかしながら、ヘリコバクター (*Helicobacter*) 属菌またはウレアプラズマ (*Ureaplasma*) 属菌のウレアーゼを有効に阻害する化合物は、今まで知られていない。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】このような事情に鑑み、本発明者らは、ヘリコバクター (*Helicobacter*) 属菌またはウレアプラズマ (*Ureaplasma*) 属菌のウレアーゼを有効に阻害する化合物を鋭意研究したところ、抗潰瘍作用を有する 2-〔2-〔3-メチル-4-〔(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル〕ベンツイミダゾール (以下、AG-1749 と称する) および 4-メチル-3-〔(2, 2, 2-トリフルオ

ロエトキシ)-5H-ピリド〔1', 2': 4, 5〕〔1, 2, 4〕チアジアノ〔2, 3-a〕ベンツイミダゾール-13-イウム・テトラフルオロボレート (以下、AG-2000 と称する) などが、該活性を有することを見いだした。〔日本細菌学雑誌 48 (1), 1993 年, 304 頁およびアンチマイクロビアル・エージェンツ・アンド・ケモセラピー (Antimicrobial Agents and Chemotherapy), 37 巻, 769~774 頁 (1993 年) 参照〕そしてこれらの知見に基づきさらに、研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。即ち本発明は、1) 抗潰瘍作用を有する 2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンツイミダゾール系化合物 (以下、ベンツイミダゾール系化合物と称することもある) またはその塩を含有してなるヘリコバクター属菌またはウレアプラズマ属菌由来のウレアーゼ阻害剤、2) 抗潰瘍作用を有する 2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンツイミダゾール系化合物が一般式 (I)

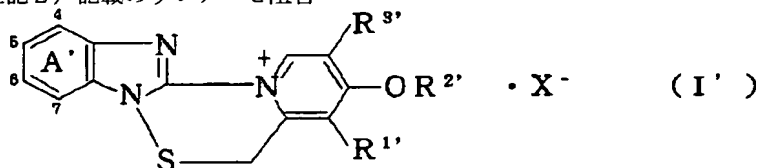


〔式中、A 環は置換されていてもよく、R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> は同一または異なって水素、アルキル基またはアルコキシ基を、R<sup>2</sup> は置換基を有していてもよい炭化水素残基をそれぞれ示す〕で表される化合物である 1) 記載のウレアーゼ阻害剤、  
3) A 環が無置換である上記 2) 記載のウレアーゼ阻害剤、  
4) R<sup>1</sup> がアルキル基である上記 2) 記載のウレアーゼ阻害剤、  
5) R<sup>1</sup> がメチル基である上記 2) 記載のウレアーゼ阻害剤、  
6) R<sup>3</sup> が水素である上記 2) 記載のウレアーゼ阻害

剤、  
7) R<sup>3</sup> がアルキル基である上記 2) 記載のウレアーゼ阻害剤、  
8) R<sup>3</sup> がメチル基である上記 2) 記載のウレアーゼ阻害剤、  
9) R<sup>2</sup> がフッ素化されていてもよいアルキル基である上記 2) 記載のウレアーゼ阻害剤、

【0005】10) 抗潰瘍作用を有する 2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンツイミダゾール系化合物が一般式 (I')

#### 【化 4】



〔式中、A' 環は置換されていてもよく、R<sup>1'</sup> および R<sup>3'</sup> は同一または異なって水素、アルキル基またはアルコキシ基を、R<sup>2'</sup> は置換基を有していてもよい炭化水素残基を、X<sup>-</sup> はアニオンそれぞれ示す〕で表される化合物である上記 1) 記載のウレアーゼ阻害剤、  
11) A' 環が無置換である上記 10) 記載のウレアーゼ阻害剤、

12) R<sup>1'</sup> がアルキル基である上記 10) 記載のウレアーゼ阻害剤  
13) R<sup>1'</sup> がメチル基である上記 10) 記載のウレアーゼ阻害剤、  
14) R<sup>3'</sup> が水素である上記 10) 記載のウレアーゼ阻害剤、  
15) R<sup>3'</sup> がアルキル基である上記 10) 記載のウレ

ーゼ阻害剤、

16)  $R^{3'}$  がメチル基である上記10) 記載のウレアーゼ阻害剤、

17)  $R^{2'}$  がフッ素化されていてもよいアルキル基である上記10) 記載のウレアーゼ阻害剤、

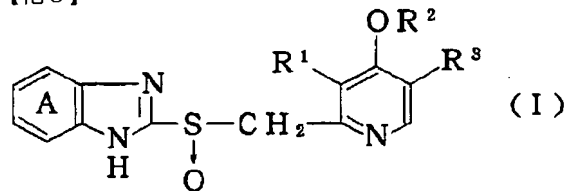
18) ヘリコバクター属菌がヘリコバクター・ピロリーである上記1) 記載のウレアーゼ阻害剤、および

19) ウレアプラズマ属菌がウレアプラズマ・ウレアリティウムである上記1) 記載のウレアーゼ阻害剤に関する。

本発明で用いられる抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物としては、例えば抗潰瘍作用を有し酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール誘導体および抗潰瘍作用を有する5H-ピリド

[1', 2' : 4, 5] [1, 2, 4] チアジアノ [2, 3-a] ベンツイミダゾール-13-イウム誘導体等が挙げられる。具体的には、例えば特開昭61-50978号、同62-277322号、同63-301816号、同59-181277号、同54-141783号、同52-62275号、同61-115080号、同62-258320号、同62-258316

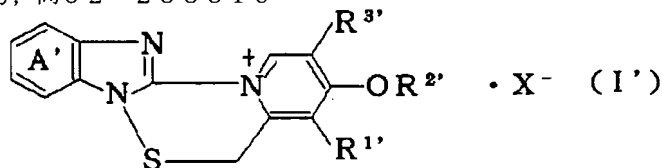
10



[式中、A環は置換されていてもよく、 $R^1$  および  $R^3$  は同一または異なって水素、アルキル基またはアルコキシ基を、 $R^2$  は置換基を有していてもよい炭化水素残基をそれぞれ示す] で表される化合物である。さらに、一般式 (I')

【化6】

20



[式中、A'環は置換されていてもよく、 $R^{1'}$  および  $R^{3'}$  は同一または異なって水素、アルキル基またはアルコキシ基を、 $R^{2'}$  は置換基を有していてもよい炭化水素残基を、 $X^-$  はアニオンそれぞれ示す] で表される化合物である。上記一般式(I), (I')において、A環またはA'環が置換されている場合の置換基としては、好ましくは例えば水酸基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基および置換されていてもよいアルコキシ基等が挙げられる。次に上記各置換基について説明する。ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。この中でフッ素、塩素が好ましい。さらにフッ素が特に好ましい。置換されていてもよいアルキル基におけるアルキル基としては、例えば炭素数1~10の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基が挙げられる。該アルキル基の具体例としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。この中で炭素数1~6の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基が好ましい。さらに炭素数1~3の直鎖状あるいは分枝

30

40

50

状のアルキル基が特に好ましい。該アルキル基における置換基としては、例えばハロゲン、ニトロ、アミノ基(アシル基、アルキル基等を1~2個置換基として有していてもよい)、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミジノ基、グアニジノ基、カルバモイル基などが挙げられる。

【0007】置換されていてもよいシクロアルキル基におけるシクロアルキル基としては、例えば炭素数3~7のシクロアルキル基が挙げられる。該シクロアルキル基の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。該シクロアルキル基における置換基としては、例えばハロゲン、ニトロ、アミノ基(アルキル基、アシル基等を1~2個置換基として有していてもよい)、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミジノ基、グアニジノ基、カルバモイル基などが挙げられる。置換されていてもよいアルケニル基におけるアルケニル基としては、例えば炭素数2~16の直鎖状あるいは分枝状アルケニル基がよい。該アルケニル基の具体例としては、例えばアリル(allyl)、ビニル、クロチル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-メチル-2-プロペン-

1-イル, 3-メチル-2-ブテン-1-イル等が挙げられる。この中で炭素数2~6の直鎖状あるいは分枝状のアルケニル基が好ましい。さらに炭素数2~4の直鎖状あるいは分枝状のアルケニル基が好ましい。該アルケニル基における置換基としては、例えばハロゲン、ニトロ、アミノ基(アルキル基、アシル基等を1~2個置換基として有していてもよい。)、シアノ基、アミノ基、グアニジノ基などの基が挙げられる。上記アルケニル基は二重結合に関する異性体(E, Z体)を包含する。置換されていてもよいアルコキシ基におけるアルコキシ基としては、例えば炭素数1~10のアルコキシ基が挙げられる。該アルコキシ基の具体例としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチキシ、イソペンチキシ、ネオペンチキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペンチキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。この中で炭素数1~6のアルコキシ基が好ましい。さらに炭素数1~3のアルコキシ基が特に好ましい。該アルコキシ基における置換基としては、例えばハロゲン、ニトロ、アミノ基(アルキル基、アシル基等を1~2個置換基として有していてもよい。)、アミノ基、グアニジノ基などの基が挙げられる。

【0008】上記アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基およびアルコキシ基上の置換基のハロゲンとしては、例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。上記アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基およびアルコキシ基上の置換基であるアルキルアミノ基におけるアルキル基としては、例えば炭素数1~6の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基が好ましい。その具体例としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルなどが挙げられる。その中で炭素数1~4の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基が特に好ましい。上記アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基およびアルコキシ基上の置換基であるアシルアミノ基におけるアシル基としては、例えば有機カルボン酸から誘導されるアシル基が挙げられる。この中で炭素数1~6のアルカノイル基が好ましい。その具体例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。その中で炭素数1~4のアルカノイル基が特に好ましい。上記アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基およびアルコキシ基上の置換基の数は1~6、好ましくは1~3である。置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシエチル、エトキシエチル、1-メトキシエチル、

2-メトキシエチル、2,2-ジメトキシエチル、2,2-ジエトキシエチル、2-ジエチルホスホリルエチルなどが挙げられる。これらの中で、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチルが好ましい。さらにトリフルオロメチルが特に好ましい。

【0009】置換されたシクロアルキル基の具体例としては、例えば2-アミノシクロプロパン-1-イル、4-ヒドロキシシクロペンタン-1-イル、2,2-ジフルオロシクロペンタン-1-イルなどが挙げられる。置換されたアルケニル基の具体例としては、例えば2,2-ジクロロビニル、3-ヒドロキシ2-プロペン-1-イル、2-メトキシビニルなどが挙げられる。置換されたアルコキシ基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、2-メトキシエトキシ、4-クロロベンジルオキシ、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エトキシなどが挙げられる。これらの中でジフルオロメトキシが特に好ましい。置換基のベンゼン環上の位置としては、4位および5位が挙げられ、そのうち5位が好ましい(ベンゼン環上の位置の番号は一般式(I), (I')に記載)。R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1'</sup> またはR<sup>3'</sup> で表わされるアルキル基としては、例えば炭素数1~10の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基が挙げられる。該アルキル基の具体例としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。この中で炭素数1~6の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基が好ましい。さらに炭素数1~3の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基が特に好ましい。

【0010】R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1'</sup> またはR<sup>3'</sup> で表わされるアルコキシ基としては、例えば炭素数1~10のアルコキシ基が挙げられる。該アルコキシ基の具体例としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチキシ、イソペンチキシ、ネオペンチキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペンチキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。この中で炭素数1~6のアルコキシ基が好ましい。さらに炭素数1~3のアルコキシ基が特に好ましい。R<sup>2</sup> またはR<sup>2'</sup> で示される置換基を有していてもよい炭化水素残基の炭化水素残基としては、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなど)、炭素数2~6のアルケニル基(例、ビニル、アリル、2-ブテニル、メチルアリル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなど)、炭素数2~6のアルキ

ニル基（例、エチニル、プロパルギル、2-ブチン-1-イル、3-ブチン-2-イル、1-ペンチン-3-イル、3-ペンチン-1-イル、4-ペンチン-2-イル、3-ヘキシン-1-イルなど）、炭素数3～6のシクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、炭素数3～6のシクロアルケニル基（例、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなど）、炭素数7～13のアラルキル基（例、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチルなど）、炭素数6～10のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）が挙げられる。

【0011】該置換基としては、例えばC<sub>6-10</sub> アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノなど）、ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、アジド、ニトロ、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ヒドロキシル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシなど）、C<sub>6-10</sub> アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシなど）、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど）、C<sub>6-10</sub> アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）、シアノ、カルバモイル基、カルボキシ基、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、C<sub>7-11</sub> アリールオキシカルボニル基（例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど）、カルボキシ-C<sub>1-4</sub> アルコキシ基（例、カルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシなど）、C<sub>1-6</sub> アルカノイル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど）、C<sub>7-11</sub> アロイル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、C<sub>6-10</sub> アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど）、C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、C<sub>6-10</sub> アリールスルフィニル基（例、ベンゼンスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなど）、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、ヘテロ原子（例、窒素、酸素、硫黄など）を1～4個含む5または6員複素環基（例、2-フリル、2-チエニル、4-チアゾリル、4-イミダゾリル、4-ピリジル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1-メチル-5-テトラゾリルなど）、ヘテロ原子（例、窒素、酸素、硫黄など）を1～4個含む5または6員複素環カルボニル基（例、2-フロイル、2-テノイル、ニコチニル、イソニコチニルなど）、ヘテロ原子（例、窒素、酸素、硫黄など）を1

～4個含む5または6員複素環チオ基（例、4-ピリジルチオ、2-ピリミジルチオ、1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ、1-メチル-5-テトラゾリルチオなど）などが挙げられ、さらに複素環チオ基はベンゼン環が縮合して2環性縮合環チオ基（例、2-ベンゾチアゾリルチオ、8-キノリルチオなど）を形成してもよい。また、R<sup>4</sup>がそれぞれジ置換のカルバモイル基、チオカルバモイル基、またはスルファモイル基を示す場合、カルバモイル基、チオカルバモイル基、またはスルファモイル基の窒素原子とともに含窒素異項環（例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルフォリノ、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イルなど）を形成してもよい。置換基の数は1から5であり、好ましくは1から3である。

【0012】X<sup>-</sup>で示されるアニオンとしては、例えばハロゲンイオン（例、ヨードイオン、ブロムイオン、クロロイオンなど）、硫黄イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、過塩素酸イオン、テトラフルオロボレートイオン、メタンスルフェートイオン、p-トリルスルフェートイオン、ベンゼンスルフェートイオン、水酸イオン、有機酸のカルボキシレートイオン（例、オキサレートイオン、マレエートイオン、フマレートイオン、サクシネートイオン、シトレートイオン、ラクテートイオン、トリフルオロアセテートイオン、ラクトビオネートイオン、アセテートイオン、プロピオネートイオン、タートレートイオン、エチルサクシネートイオンなど）などが挙げられる。本発明で用いられるベンズイミダゾール系化合物は、例えば特開昭61-50978号、同62-277322号、同63-301816号、同59-181277号、同54-141783号、同52-62275号、同61-115080号、同62-258320号、同62-258316号、同64-79177号、同57-53406号の各公報、特開平5-59043号公報、特開昭58-135881号公報、ヨーロッパ特許第166287号、同519365号の各公開公報、特開昭61-7281号、同62-277392号の各公報等に記載の方法およびそれらに準じた方法により製造される。本発明に用いられるベンツイミダゾール系化合物は、生理学的に受容される塩として用いることもできる。生理学的に受容される塩としては、無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが用いられる。これらの塩類を生成せうする無機塩基としてはアルカリ金属（例、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例、カルシウム、マグネシウムなど）などが、有機塩基としては例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ジシクロヘキシルアミンなどが、塩基性アミノ酸と



しては例えばアルギニン、リジンなどが用いられる。これらの塩は、ヨーロッパ特許第 1 2 4 4 9 5 号公報記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0013】本発明のウレアーゼ阻害剤は、低毒性であり安全に用いられる。本発明のウレアーゼ阻害剤を温血哺乳動物（例、マウス、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒト等）に投与し、例えば、胃炎や胃潰瘍の増悪因子として作用しているアンモニアの生成を抑制することができ、またウレアプラズマ・ウレアリティウム (Uleaplasma u

realyticum) の生育を阻害し、非淋菌性尿道炎、慢性前立腺炎等の予防や治療に用いることができる。本発明のウレアーゼ阻害剤の投与量は、ベンツイミダゾール系化合物またはその塩の有効量であればよい。例えば成人

(体重 50 kg) 1 人にベンツイミダゾール系化合物として約 0.5 mg から 3 g / 日、好ましくは、約 5 mg から 1.5 g / 日、特に好ましくは、約 5 mg から 1 g / 日である。本発明のウレアーゼ阻害剤は、種々の剤形を取り得る。該剤形としては、経口投与製剤（例、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤等）、非経口投与製剤（例、注射剤等）などが挙げられる。たとえば経口投与製剤にするには、自体公知の方法に従い、ベンツイミダゾール系化合物またはその塩をたとえば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチル

#### 〔散布剤〕

AG-1749	450 g
炭酸マグネシウム	336 g
グラニウ糖	897 g
コーンスターチ	546 g
L-HPC	600 g

(ヒドロキシプロポキシシル基置換度：

10.0-13.0% (w/w) , 平均留粒子径 30 μm 以下)

得られた顆粒 3800 g を流動層コーティング機（大河原社製、日本）に入れ、送風 65℃、品温 40℃ にコントロールし、下記組成物の腸溶性フィルム液を 50 ml / min で噴霧して腸溶性コーティングを行い、腸溶性

#### 〔腸溶性フィルム液〕

オイドラギット L30D-55	2018 g (固形分 650 g)
タルク	182 g
ポリエチレングリコール	60 g

セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、ブルニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。好ましくは、例えば特公平 3-38247 記載の方法またはそれに準じた方法により経口投与製剤とすることができる。また、ベンツイミダゾール系化合物またはその塩を注射剤として非経口的に投与することも有効である。その場合ベンツイミダゾール系化合物またはその塩の濃度は、0.1~20 mg/ml、とりわけ 2~10 mg/ml であることが好ましい。ベンツイミダゾール系化合物またはその塩の注射剤は、好ましくは、例えば特開平 3-173817 記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

#### 【0014】

【実施例】次に本発明を、実施例を挙げてより具体的に説明するが、これらにより本発明の範囲が限定されるものではない。

#### 実施例 1

ノンパレル（ショ糖 75 重量部をコーンスターチ 25 重量部で自体公知の方法でコーティングした糖核、20~28 メッシュ）1650 g を CF 装置（CF-360、フロイント社製、日本）に入れ、ローター回転数を 250 rpm とし、室温でヒドロキシプロピルセルロース（2% (w/v)）1050 ml を 30 ml/min で噴霧しながらあらかじめ混和して得られた下記組成の散布剤を、60 g/min で散布コーティングし、40℃、16 時間真空乾燥し、丸篩を用いて 14~32 メッシュの球形有核顆粒を得た。

有核顆粒を得た。該顆粒にタルクおよび軽室無水ケイ酸を混合し、カプセル充填機（パークデービス社製、米国）を用いて 1 号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

13

酸化チタン	60 g
ツイーン 80	27 g
水	4230 ml

14

## 【0015】

## 〔1 カプセル中の組成〕

腸溶性顆粒	368.8 mg
化合物 (I)	30.0 mg
炭酸マグネシウム	22.4 mg
ノンパレル	110.0 mg
グラニウ糖	59.8 mg
コーンスターチ	36.4 mg
L-HP C	40.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.4 mg
オイドラギット L30D-55	44.6 mg
タルク	13.4 mg
ポリエチレングリコール 6000	4.4 mg
酸化チタン	4.4 mg
ツイーン 80	2.0 mg
タルク	0.6 mg
軽質無水ケイ酸	0.6 mg
1号硬カプセル	79.0 mg

計

449.0 mg

成人男子 1 日あたり、該カプセル剤 1 カプセルを毎食後服用する。

## 【0016】実施例 2

下記組成のうち AG-1749、沈降炭酸カルシウム、コーンスターチ、乳糖およびヒドロキシプロピルセルロース

## 1錠中の組成

AG-1749	30 mg
沈降炭酸カルシウム	50 mg
コーンスターチ	40 mg
乳糖	73.4 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
水	(0.05 ml)

計

200.0 mg

## 【0017】実施例 3

下記組成割合の物質をよく混合したのち、水を加えて練合し、押出し造粒機（菊水製作所製、スクリーン径 1.0 mm φ）で造粒し、ただちにマルメライザー（富士パ

## 顆粒 200 mg 中の組成

AG-1749	30 mg
重質炭酸マグネシウム	20 mg
コーンスターチ	80 mg
微結晶セルロース	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10 mg

ースを混合し、それに水を加え練合をおこなったのち 40℃、16 時間真空乾燥し、乳鉢で粉碎し、16 メッシュの篩を通し顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウムを加え、ロータリー式打錠機（菊水製作所製）で 1 錠当たり 200 mg の錠剤を製造した。

40 ウダル社製、1000 rpm）で球型顆粒としたのち 40℃、16 時間真空乾燥し、丸篩で篩過し 12~42 メッシュの顆粒を得た。

ブルロニック F 68  
乳糖  
水

計

## 【0018】実施例 4

AG-1749 (3 g) を注射用蒸留水に分散し、1 N-水酸化ナトリウム 9 ml に溶解した。この溶液に注射用蒸留水 100 ml、マンニトール 6 g および N-メチルグルカミン 1 g を添加し溶した。全量が 200 ml になるように注射用蒸留水を加えた後、常法により除菌濾過した。得られた濾液を 2 ml ずつ 17 cm<sup>3</sup> 容量バイアルに分注した後、凍結乾燥した。このバイアル入りの凍結乾燥粉末を、用時 1 N-塩酸 0.72 ml およびポリエチレングリコール 400 (3 g) を全量が 10 ml になるように注射用蒸留水に溶解し、注射液を調製する。

## 【0019】実験例

ウレアーゼ阻害活性の測定

試験方法

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) NCTC 11637 の生菌 (約  $5 \times 10^8$  菌) を、沸騰処理後窒素を吹き込み酸素を除去した蒸留水 (以下 DW と略称する、1 ml) に懸濁し、ボルテックスミキサーで、60 秒間攪拌した。この懸濁液を遠心分離機で、10000 × g、4℃で 20 秒間遠心沈した。得られた上清を DW で希釈し、それぞれが 1 ユニットのウレアーゼを含むように 25 μl の分画に分ける。各分画に 25 mM リン酸緩衝液 (25 μl, pH 6.0) 及びそれぞれ 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39, 0.2 μM の AG-1749 及び AG-2000 を含有する 25 mM リン酸緩衝液 (25 μl, p

4 mg  
26 mg  
(0.1 ml)

200 mg

H6.0) を加え、37℃で AG-1749 の場合 60 分間、AG-2000 の場合 30 分間それぞれ反応させた。反応後、各反応液に尿素 (500 mM)、フェノールレッド (0.02 重量%)、ジチオスレイトール (0.1 mM) を含む 50 mM リン酸緩衝液 (100 μl, pH 7.0) を加え、60 分間反応させた。反応後、各反応液の 550 nm での吸光度を測定した。AG-1749 又は AG-2000 無添加の反応液の吸光度を 100% とし、これに対し各試料添加濃度における吸光度より % 阻害を算出して、各試料濃度対してプロットした。このプロットより、50% 阻害を与える試料濃度を求め、50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) とした。上記ウレアーゼ 1 ユニットとは、尿素を加水分解して、25℃で 1 分間に 1 マイクロモルのアンモニアを生成する活性として定義される。

試験結果

上記試験方法で測定した、AG-1749 及び AG-2000 の、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) NCTC 11637 由来のウレアーゼに対する IC<sub>50</sub> は、それぞれ、4.6 μM 及び 8.0 μM であった。

## 【0020】

【発明の効果】本発明のウレアーゼ阻害剤は、ヘリコバクター属菌によるアンモニアの産生を抑え、さらにウレアプラズマ属菌の生育を抑え該菌に起因する疾病の予防や治療に用いることができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C12N 9/99

// C07D 401/12

識別記号

235

庁内整理番号

9152-4B

F I

技術表示箇所

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**